



TITLE:

2度の自家末梢血幹細胞移植併用超  
大量化学療法後寛解を維持してい  
る精巣腫瘍の1例 - 化学療法剤増量  
の効果 -

AUTHOR(S):

前田, 信之; 吉田, 隆夫; 園田, 隆; 金山, 良男; 趙, 秀一;  
西崎, 伸也

---

CITATION:

前田, 信之 ...[et al]. 2度の自家末梢血幹細胞移植併用超大量化学療法後寛解を維持してい  
る精巣腫瘍の1例 - 化学療法剤増量の効果 -. 泌尿器科紀要 1999, 45(6): 447-450

ISSUE DATE:

1999-06

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/114055>

RIGHT:

## 2度の自家末梢血幹細胞移植併用超大量化学療法後寛解を維持している精巣腫瘍の1例

—化学療法剤増量の効果—

市立芦屋病院泌尿器科 (部長: 吉田隆夫)

前田 信之, 吉田 隆夫

市立芦屋病院内科 (部長: 金山良男)

園田 隆, 金山 良男

兵庫医科大学泌尿器科学教室 (主任: 島 博基教授)

趙 秀 一

西崎病院 (院長: 西崎伸也)

西 崎 伸 也

### TWO-STEP ULTRA HIGH-DOSE CHEMOTHERAPY WITH PERIPHERAL BLOOD STEM CELL AUTOTRANSPLANTATION FOR REFRACTORY TESTICULAR CANCER: A CASE REPORT

Nobuyuki MAEDA and Takao YOSHIDA

*From the Department of Urology, Ashiya Municipal Hospital*

Takashi SONODA and Yoshio KANAYAMA

*From the Department of Internal Medicine, Ashiya Municipal Hospital*

Suiri CHO

*From the Department of Urology, Hyogo College of Medicine*

Shinya NISHIZAKI

*From Nishizaki Clinic*

A 35-year-old male had advanced nonseminomatous germ cell tumor (stage IIIC, embryonal cell carcinoma) which proved refractory to conventional PVB combined chemotherapy. He was then treated with an ultra high-dose chemotherapy consisting of carboplatin ( $1.5 \text{ g/m}^2$ ) and etoposide ( $1.3 \text{ g/m}^2$ ), followed by the transplantation of peripheral blood stem cells (PBSCT) with a total of  $1.9 \times 10^5/\text{kg}$  granulocyte colony-forming cells (CFU-GM). Because he developed lung metastasis, escalated doses of carboplatin ( $2.0 \text{ g/m}^2$ ), and etoposide ( $1.8 \text{ g/m}^2$ ) combined with cyclophosphamide ( $7.0 \text{ g/m}^2$ ) were given with peripheral blood stem cell transplant of  $3.2 \times 10^5/\text{kg}$  CFU-GM. He has remained free of any recurrence without maintenance therapy.

(Acta Urol. Jpn. 45: 447-450, 1999)

**Key words:** Testicular cancer, Peripheral blood stem cell autotransplantation (PBSCT)

#### 緒 言

精巣腫瘍の治療成績は cisplatin (CDDP) の導入により飛躍的に向上した。しかし、肺転移、脳転移などの予後不良因子を有する症例、再発例、治療抵抗例では依然として治療が困難である。最近、このような症例に対し自家末梢血幹細胞移植 (PBSCT) を併用した高用量の化学療法で良好な成績が得られている。しかし移植手技や大量化学療法の regimen など未解決の問題も多い。われわれは難治性精巣腫瘍に対して

PBSCT 併用超大量化学療法を行ったが、一度再発したためさらに化学療法の用量を増量し、寛解を維持することができた症例を報告する。

#### 症 例

患者: 35歳, 男性

既往歴 家族歴: 特記すべきことなし

現病歴: 1993年8月頃より無痛性の左陰嚢腫大を認めたが放置していた。同年10月の検診で胸部X線に異常陰影を指摘され、その後左半身不全麻痺が出現した

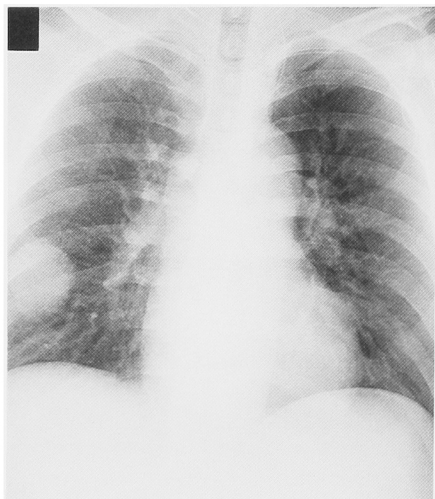


Fig. 1a. A smooth round coin lesion was observed in the right lower lung field on the chest radiograph.

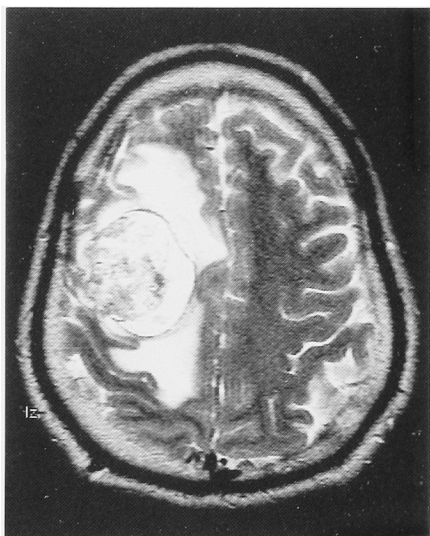


Fig. 1b. MRI (T2) revealed brain metastasis with hemorrhage and necrosis.

ため他院に入院した。さらに左完全麻痺、意識障害も出現し家族の希望で同年11月5日当院内科に転院、同時当科紹介となった。

初回入院時現症：左精巣は著明に腫大しており、血液検査で  $\alpha$ -FP が 78 ng/ml,  $\beta$ -HCG が 140 ng/ml と高値であった。胸部X線で右下肺野に直径 6 cm の境界明瞭な腫瘤を認めた (Fig. 1a)。頭部 MRI の T2 強調画像で右前頭葉に直径 5 cm の腫瘤を認め、腫瘍内出血と脳浮腫を認めた (Fig. 1b)。以上より肺転移、脳転移をきたした精巣腫瘍 (stage IIIC) と診断したが全身状態が悪く、まず etoposide (VP-16) 600 mg, adriamycin (ADM) 60 mg, CDDP 100 mg で化学療法を行い、続いて全脳に 40 Gy の放射線治療を施行した。全身状態の回復をまって12月5日に左高位精巣摘除術を施行した。

病理所見：先行した化学療法のためほとんどが壊

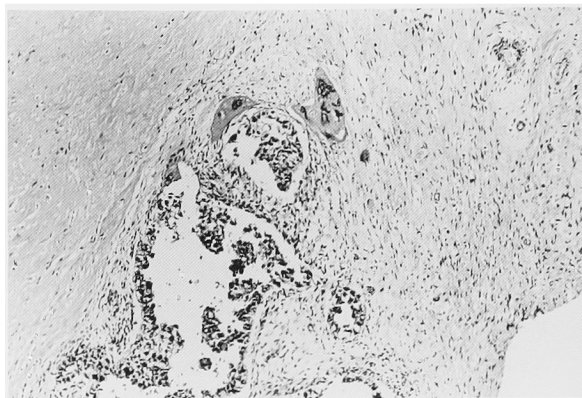


Fig. 1c. Most part of testicular specimen was replaced by fibrous tissue burned out with chemotherapy, only partially leaving residual embryonal cell carcinoma tissue (H.E. stain,  $\times 100$ ).

死、線維化などの修飾を受けており、残存組織に胎児性癌の成分がわずかに残っているのみであった (Fig. 1c)。

PBSCT に至るまでの経過：左精巣摘出後右前頭葉および右 S6 肺摘除術を行い PVB 療法 (CDDP 200 mg, vinblastine (VBL) 20 mg, bleomycin (BLM) 5 mg) を 4 クールと VP-16 500 mg, CDDP 150 mg の併用療法を 4 クール続けるも1995年1月と5月に多発肺転移を認めた。これにより通常の化学療法では治癒が望めないと考え PBSCT 併用超大量化学療法を行うこととした。なおこれまでの各薬剤の総投与量は CDDP 1,400 mg, VBL 80 mg, BLM 20 mg, VP-16 2,000 mg であった (Fig. 2)。

第1回目 PBSCT の入院経過：1995年5月に動員化学療法として CDDP 800 mg/m<sup>2</sup>, VP-16 500 mg/m<sup>2</sup> を投与した。Apheresis により採取された幹細胞数 (CFU-GM) は  $1.9 \times 10^5$ /kg であった。同年7月に超大量化学療法を開始した。Carboplatin (CBDCA)

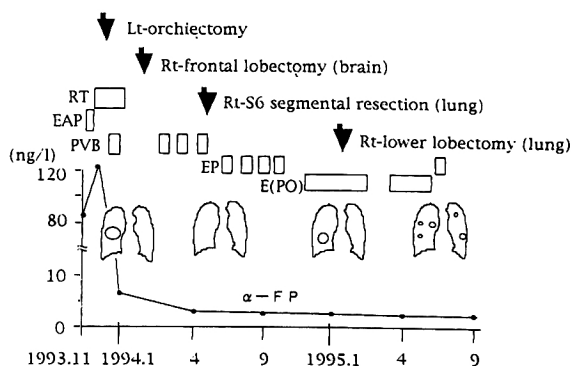


Fig. 2. Initial course of this case: despite multidisciplinary approach, the disease progressed to multiple lung metastases. RT: radiation therapy. EAP, PVB and EP: combined chemotherapy (E: etoposide, A: adriamycin, P: cisplatin, V: vinblastine, B: bleomycin).

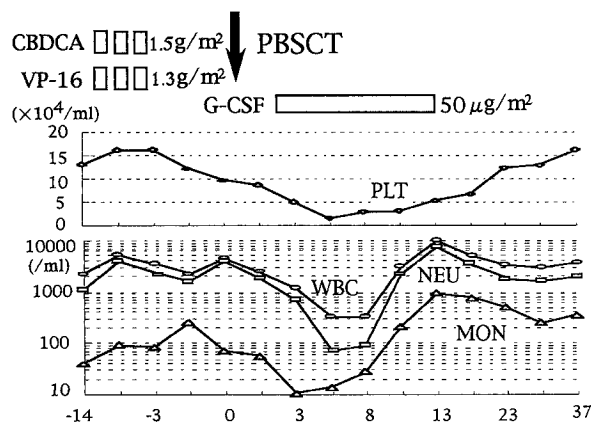


Fig. 3. Changes of white blood cell count and platelet number during the 1st ultra high-dose chemotherapy.

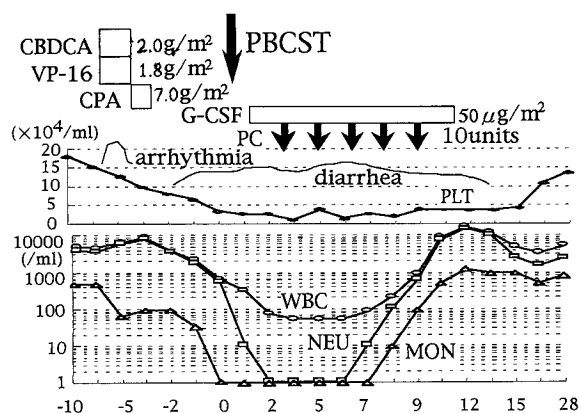


Fig. 4. Changes of white blood cell count and platelet number during the 2nd ultra high-dose chemotherapy.

1.5 g/m<sup>2</sup>, VP-16 を 1.3 g/m<sup>2</sup> 投与, その3日後に PBSCT を施行し G-CSF を連日投与した。白血球, 血小板ともに一時減少したが移植後10日目には白血球 2,900/μl, 血小板 51,000/μl と回復し, その他重篤な合併症なく15日目には退院した (Fig. 3)。これにより肺転移は消失したが4カ月後に再び多発肺転移を認めた。

第2回目 PBSCT の入院経過: 2回目は動員化学療法に ifosfamide (IFM) 8 g/m<sup>2</sup>, VP-16 800 mg/m<sup>2</sup> を投与した。Apheresis により採取された CFU-GM は  $3.2 \times 10^5$ /kg であった。超大量化学療法は CBDCA を 2 g/m<sup>2</sup>, VP-16 を 1.8 g/m<sup>2</sup> と増量し cyclophosphamide (CPA) 7 g/m<sup>2</sup> を加えた。超大量化学療法後白血球が 80/μl, 血小板も 8,000/μl と高度に減少し血小板輸血を必要としたが移植後10日目には重篤な合併症なく回復し, 15日目には退院した。その後30カ月を経過する現在, 無治療で再発なく日常生活を過ごしている (Fig. 4)。

## 考 察

精巣腫瘍の予後不良因子として巨大な腹部腫瘍, 多

発肺転移, 肝転移, 脳転移, 腫瘍マーカーの異常高値などが指摘されている<sup>1)</sup>。しかし精巣腫瘍は化学療法に感受性が高いため, 近年難治性症例に対し PBSCT を併用し骨髄破壊的な大量の化学療法による治療が報告されている<sup>2-4)</sup>。

造血幹細胞は通常は末梢血にわずかししか存在しないが, 特に化学療法後の骨髄回復期には大量に末梢血中に動員されることが知られている。PBSCT はこの時期に幹細胞を採取, 保存し, 超大量化学療法後に輸注して骨髄機能の回復を図るものである。PBSCT の1つ目の重要な点は動員化学療法である。これは十分量の幹細胞が採取でき, しかも可能であれば抗腫瘍効果があることが望ましい。速やかに造血回復を得るのに必要な幹細胞量は  $1 \sim 5 \times 10^5$ /kg と言われており, 本邦でも十分に幹細胞が採取できず PBSCT を断念した報告もある<sup>5)</sup>。われわれは1回目には  $1.9 \times 10^5$ /kg, 2回目は  $3.2 \times 10^5$ /kg の幹細胞を得ることができ, 移植後に順調な造血回復が得られた。特に2回目は CDDP の様な慢性骨髄毒性のある薬剤に代えて, ある程度強い骨髄抑制が起こるが造血回復が急速である IFM を使用し効率のよい幹細胞採取ができた。2つ目の重要な点としては超大量化学療法の regimen である。1回目の治療では通常量以上の CBDCA, VP-16 を使用したにもかかわらず再発した。そこで2回目はさらに用量を増量しさらに休止期の細胞にも効果のある CPA を加えた。各薬剤は単剤で CBDCA 2 g/m<sup>2</sup>, VP-16 2.4 g/m<sup>2</sup>, CPA 6 g/m<sup>2</sup> まで使用された報告があるが<sup>4)</sup>, われわれの2回目の PBSCT では多剤併用でその限界量まで挑んだ量であると考ええる。

3つ目に超大量化学療法を行った場合の副作用対策である。VP-16 では消化管の粘膜障害を起こし, 下痢などによる水・電解質異常をきたしやすい。このため輸液管理を充分に行い, 骨髄抑制時の感染予防のみならず PBSCT 前にも抗生物質や抗真菌剤による消化管殺菌を行う事が必要と考える。また CPA による出血性膀胱炎の予防には尿量の確保, mesna<sup>6)</sup> を使用し, 心毒性に対しては効果的な予防はないものの心拍モニターを監視し対症治療を行うことが必要と考える。

最後に腫瘍が薬剤耐性を獲得する前に大量化学療法をすることが望ましく, 初期治療の重要性を指摘されている<sup>7,8)</sup>。われわれも far advanced な症例に関しては早い段階から PBSCT を組み込んだ超大量化学療法を施行したいと考えている。

## 結 語

難治性精巣腫瘍に対して PBSCT 併用超大量化学療法を施行し CR となったが4カ月後に肺に再発した。2回目は幹細胞の採取方法および超大量化学療法

を改良することによって20カ月間無治療で再発なく経過している症例を経験したので若干の文献的考察を加え報告した。

## 文 献

- 1) Ozols RF, Daniel CI, Linehen WM, et al.: A randomized trial of standard chemotherapy via high-dose chemotherapy regimen in the treatment of poor prognosis nonseminomatous germ-cell tumors. *J Clin Oncol* **6**: 1031-1040, 1988
- 2) 西山 勉, 岸 賢治, 品田章二, ほか: 進行性精巣腫瘍に対する造血幹細胞移植を併用した高用量化学療法: 5例の経験. *日癌治療会誌* **29**: 751-757, 1994
- 3) 丸山文夫, 江崎幸治, 宮崎 仁, ほか: 予後不良睾丸腫瘍に対する初回治療として末梢血幹細胞移植(PBSCT)を併用した大量化学療法. *癌と化療* **22**: 297-300, 1995
- 4) 杉本浩造, 中川修一, 三神一哉, ほか: 自家末梢血幹細胞移植併用超大量化学療法を施行した難治性精巣腫瘍の1例. *泌尿紀要* **40**: 155-159, 1994
- 5) 鈴木弘一, 大石睦夫, 傍島 健, ほか: 自家骨髄移植を用いて大量化学療法を施行した再発性精巣腫瘍の1例. *泌尿紀要* **37**: 403-406, 1991
- 6) 今宿晋作: メスナによるシクロスファミドおよびイホスファミド投与時の尿路毒性予防. *医のあゆみ* **164**: 380-383, 1993
- 7) 石井弘之, 長 雄一, 岡野達弥, ほか: 進行性胚細胞腫瘍に対する自家骨髄移植併用の大量化学療法. — 6症例の経験 —. *日泌尿会誌* **81**: 1473-1479, 1990
- 8) Robert JM, Madhu M, Dean FB, et al.: High-dose carboplatin, etoposide, and cyclophosphamide with autologous bone marrow transplantation in first-line therapy for patients with poor-risk germ cell tumors. *J Clin Oncol* **15**: 2546-2552, 1997

(Received on December 25, 1998)  
(Accepted on March 21, 1999)